

84-301363/49 GODECKE AG 27.05.83-DE-319282 (29.11.84) A61k-07/48 A61k-09/06 A61k-31/70 Topical treatment of herpes infections - using adenosine as active substance	802 WARN 27.05.83 *DE 3319-282-A	E(4-B3, 12-A6) 1 028
C84-128243 <u>COMPOSITION CLAIMED</u> Medicinal preparations for external use contain adenosine (I) as active substance. <u>USE CLAIMED</u> Use of (I) in combatting herpes is new. <u>APPLICATION</u> (I) is pref. used in the topical treatment of herpes labialis and herpes genitalis. Since the skin areas to be treated are pref. kept as dry as possible, pref. formulations are powders, anhydrous ointments or anhydrous lipsticks. Pref. preparations contg. 5-20% adenosine in a neutral carrier are applied 3-10 times daily. Characteristically, a redn. in painfulness and sensitivity is seen within 12 hrs of starting treatment, and in many cases pain disappears completely in the first day of treatment.	<u>ADVANTAGE</u> Topical application is preferred because it gives high (I) concns. at the site of infection. Systematic side effects are avoided, and in any event systematic activity is not be expected because of the rapid metabolism of (I). (I) is believed to act by inhibiting the multiplication of herpes viruses in host cells. <u>EXAMPLE</u> 20g (I) is mixed with 80g lanolin to give an ointment suitable for application several times per day to skin or mucous membrane surfaces infected by herpes. (6pp280DAHdwgNo0/0) DE3319282-A	

© 1985 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
 128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
 US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101
 Unauthorised copying of this abstract not permitted.

DEUTSCHES
PATENTAMT

- ⑲ Aktenzeich n: P 33 19 282.0
⑳ Anm ld tag: 27. 5. 83
㉑ Off nlegungstag: 29. 11. 84

DE 33 19 282 A1

⑦ Anmelder:
Gödecke AG, 1000 Berlin, DE

⑧ Erfinder:
Oßwald, Hartmut, Prof. Dr.med., 7808 Waldkirch, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Verwendung von Adenosin bei der Behandlung von Herpes

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Adenosin in Form äußerlich zu verwendender Arzneimittelzubereitungen bei der Bekämpfung von Herpes, insbesondere Herpes labialis und Herpes genitalis. Die Zubereitungen werden täglich mehrmals dünn auf die befallenen Haut- oder Schleimhautstellen aufgetragen. Die Wirkstoffkonzentration sollte zwischen 5 und 20% liegen. Wasserfreie Zubereitungen, wie Puder oder wasserfreie Salben haben sich besonders bewährt und bewirken eine überraschend schnelle Heilung.

Verwendung von Adenosin bei der Behandlung von 3319282
herpes

PATENTANSPRÜCHE

- 1.) Äußerlich zu verwendende Arzneimittelzubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie Adenosin als Wirkstoff enthält.
- 2.) Äußerlich zu verwendende Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 1 in Form einer wasserfreien Salbe oder eines wasserfreien Lippenstiftes.
- 3.) Äußerlich zu verwendende Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 1 in Form eines Puders.
- 4.) Verwendung von Adenosin bei der Bekämpfung von Herpes.
- 5.) Verwendung von Adenosin gemäß Anspruch 2, bei der Bekämpfung von Herpes labialis.
- 6.) Verwendung von Adenosin gemäß Anspruch 2 bei der Bekämpfung von Herpes genitalis.

Adenosin ist ein, seit langer Zeit bekanntes Nukleosid, das in Form seiner Phosphate im Stoffwechsel eine bedeutende Rolle spielt.

Als Arzneimittel spielt Adenosin jedoch bisher unter anderem deshalb keine Rolle, weil es bei enteraler und parenteraler Gabe extrem rasch metabolisiert wird. Eine äußerliche Anwendung von Adenosin ist bisher überhaupt noch nicht bekannt geworden.

Es wurde nun gefunden, daß Adenosin bei äußerlicher Anwendung überraschend eine ausgezeichnete Wirkung bei der Bekämpfung der verschiedenen Herpesarten, insbesondere von Herpes labialis und Herpes genitalis besitzt.

Erfindungsgemäß wird Adenosin in einer Konzentration von etwa 5 - 20 % in einen neutralen Träger eingearbeitet und 3 - 10 mal täglich dünn auf befallene Hautstellen aufgetragen. Charakteristischerweise ist ein Erfolg der Behandlung an der Abnahme der Schmerzhaftigkeit und Schmerzempfindlichkeit bei Berührung der erkrankten Stellen schon innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der Behandlung festzustellen. In vielen Fällen verschwinden Schmerzen bereits innerhalb des ersten Behandlungstages völlig. Als neutrale Träger kommen alle üblichen für Salben, Cremes, Lotions, Sprays, Puder oder ähnliche Zubereitungen verwendeten Grundstoffe in Frage. Hierzu gehören z.B. Alkohol, Propylenglykol, Glycerol, Cetylstearylalkohol, Vaseline, Wollwachsalkohole, Wollfett, Hartfette, Talkum und gegebenenfalls Konservierungsmittel, wie PHB-Ester oder Sorbinsäure.

Vorzugsweise werden jedoch solche Zubereitungen eingesetzt, die dafür sorgen, daß die behandelten Hautpartien möglichst lange Zeit mit dem Wirkstoff in Berührung bleiben und daher ein gutes Haftungsvermögen auf der Hautoberfläche besitzen.

Es ist weiterhin für die Behandlung günstig, wenn die Hautpartien möglichst trocken gehalten werden, so daß sich unter diesem Gesichtspunkt Puder, wasserfreie Salben oder Lippenstifte und andere wasserfreie Zubereitungen besonders empfehlen. Der Wirkungsmechanismus der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist bisher noch nicht aufgeklärt. Es wird jedoch angenommen, daß Adenosin die Vermehrung der Herpesviren in den Wirtszellen hemmt.

Der Vorteil der äußerlich anzuwendenden Arzneimittelzubereitung liegt insbesondere darin, daß sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen ausschließlich an der erkrankten Hautstelle erreicht werden. Bedingt durch den schnellen Metabolismus des Adenosins sind erfindungsgemäß systemische Wirkungen des Wirkstoffs nicht zu erwarten. Hierdurch unterscheidet sich die erfindungsgemäße Verwendung von derjenigen bekannter Virustatika, die z.T. erhebliche systemisch bedingte Nebenwirkungen aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine äußerlich zu verwendende Zubereitung die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie Adenosin als Wirkstoff enthält.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Adenosin bei der Bekämpfung von Herpes.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

20 g Adenosin werden mit 80 g ungt. alcohol. Lanae gemischt. Die erhaltene Salbe kann täglich mehrmals auf von Herpes befallene Haut- oder Schleimhautpartien dünn aufgetragen werden.

Die flüssigen Komponenten werden gemischt. In einem Teil davon wird Aerosil[®] zu einem klumpenfreien Gel verrieben; diesem Gel setzt man den Rest der Lösung portionsweise unter Rühren zu.

Nach Homogenisierung wird die erhaltene wasserfreie Salbe steril abgefüllt. Sie wird mehrmals täglich dünn auf befallene Hautstellen aufgetragen.

Beispiel 5

15 g fein vermahlendes Adenosin werden mit 85 g einer Pudergrundlage, welche aus 48 % Talkum, 50 % Stärke (nicht-quellend) und 2,0 g Aerosil[®] besteht, trocken intensiv vermischt und durch ein feines Sieb (ISO-Nr. 1000) gegeben. Man erhält einen Puder mit einer Korngröße von $50\mu\text{m}$, der mehrmals täglich dünn auf befallene Hautstellen aufgebracht wird.

Beispiel 6

80 g Hartfett werden bei 40°C geschmolzen. In die Schmelze werden 10 g Isopropylmyristat zusammen mit 10 g Adenosin eingerührt. Die Gesamtschmelze wird dann in einer Kolloidmühle feinst vermahlen und bei einer Temperatur von $33 - 35^{\circ}\text{C}$ als Cremeschmelze in zylindrische Formen gegossen. Die nach dem Erkalten erhaltenen Stifte werden in einen Applikator zur besseren Handhabung eingesteckt. Der erhaltene medizinische Lippenstift kann mehrmals täglich zur Behandlung befallener Hautstellen verwendet werden.

Beispiel 2

10 g Adenosin wird in einer Mischung von 17,5 g Äthanol, und 62,5 g gereinigtem Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 10,0 g Glycerol und filtriert die erhaltene Lösung über ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von 20 µm.

Man erhält eine klare Lösung, die aufgrund des Alkoholgehaltes steril bleibt. Zur Behandlung wird die befallene Hautstelle mehrmals täglich bepinselt.

Beispiel 3

10 g Adenosin wird in 70 g warmem Wasser, dem gegebenenfalls ein Konservierungsmittel beigegeben wird, gelöst und zusammen mit 5 g Zinkoxid, 5 g Talkum und 20 g Glycerol zu einer Lotio verarbeitet. Zinkoxid und Talkum werden vor Zugabe gut gemischt und gesiebt und dann in dünner Schicht in einem Trockenschrank während 1 Stunde auf 180 °C erhitzt.

Die erhaltene Lotio wird nach Aufschütteln mehrmals täglich dünn auf befallene Hautpartien aufgetragen.

Beispiel 4

20 g Adenosin werden in 80 g einer wasserfreien Salbengrundlage eingearbeitet. Die Salbengrundlage wird wie folgt hergestellt:

Bestandteile: Aerosil^R 8,0 g
 Isopropylmyristat
 Isopropylpalmitat
 Paraffin (Dickflüssig)
 ad 100,0 g.